






PRODUCTION OF BUTYRIC ESTER DERIVATIVE

Patent number: JP11171850
Publication date: 1999-06-29
Inventor: KUNIHIRO SHIGEKI; KANO FUMIHIKO;
MORI NATSUKI
Applicant: KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD
Classification:
- international: C07C255/20; C07C253/34
- european:
Application number: JP19970362821 19971212
Priority number(s):

Also published as:

 EP0970947 (A1)
 WO9931050 (A1)
 US6140527 (A1)
 SI20016 (A)
 CA2278713 (A1)

more >>

[Report a data error here](#)**Abstract of JP11171850**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a butyric ester derivative of general formula II in high yield through efficiently removing a compound of general formula I.

SOLUTION: This method comprises producing a butyric ester derivative of general formula II by treating the butyric ester derivative of general formula II contaminated with a compound of general formula I with an addition reagent which is capable of addition to ethylene linkage and of forming an adduct separable from the butyric ester derivative of general formula II in question. Alternatively, the aimed butyric ester derivative of general formula II can be obtained by reaction between a compound of general formula III and prussiate through flow method. The general formula I: HOCH₂-CH=CH-COOR (R is a 1-4C straight-chain or branched alkyl group; X is a kind selected from the group consisting of chlorine atom, bromine atom, iodine atom, methanesulfonyloxy group and (substituted) phenylsulfonyloxy group).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-171850

(43)公開日 平成11年(1999) 6月29日

(51)Int.Cl.⁶

C 0 7 C 255/20
253/34

識別記号

F I

C 0 7 C 255/20
253/34

審査請求 未請求 請求項の数33 F D (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平9-362821

(22)出願日 平成9年(1997)12月12日

(71)出願人 000000941

鐘淵化学工業株式会社

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(72)発明者 国広 茂樹

兵庫県神崎郡香寺町須加院2-550

(72)発明者 狩野 文彦

兵庫県姫路市栗山町53 ロイヤルコーポ栗
山町1004

(72)発明者 森 夏樹

兵庫県加古川市加古川町稻尾44-50

(74)代理人 弁理士 安富 康男 (外2名)

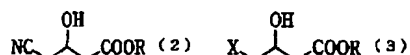
(54)【発明の名称】 酪酸エステル誘導体の製造方法

(57)【要約】

【課題】 下記一般式(1)で表される化合物を効率よく除去することが可能であり、かつ高収率な下記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法を提供する。

【解決手段】 下記一般式(1)で表される化合物を含有する下記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を、エチレン結合に付加能力を有し、下記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体と分離可能な付加物を形成する付加試薬で処理することによる、下記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法、及び、下記一般式(3)で表される化合物と青酸塩とを、流通法で反応させることによる、下記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法。

【化1】



(式中、Rは、炭素数1~4の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表し、Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原

子、メタンスルフォニルオキシ基、及び、置換若しくは無置換のフェニルスルフォニルオキシ基からなる群より選択される1種の基を表す。)

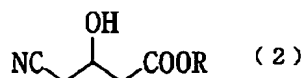
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)；



(式中、Rは、炭素数1～4の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。)で表される化合物を不純物として含有し、下記一般式(2)；

【化1】



(式中、Rは、前記と同じ。)で表される酪酸エステル誘導体を主成分として含有する混合物を、エチレン結合に付加能力を有する付加試薬であって、前記一般式

(1)で表される化合物を前記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体と分離可能な付加物に変換する付加試薬により処理することを特徴とする前記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項2】 Rは、エチル基又はn-ブチル基である請求項1記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項3】 Rは、エチル基である請求項2記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項4】 付加物は、水溶性化合物である請求項1、2又は3記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

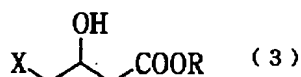
【請求項5】 付加試薬は、亜硫酸塩である請求項1、2又は3記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項6】 付加試薬は、亜硫酸ナトリウム又は亜硫酸カリウムである請求項5記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項7】 一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体は、光学活性体である請求項1、2、3、4、5又は6記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

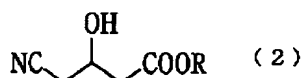
【請求項8】 下記一般式(3)；

【化2】



(式中、Rは、炭素数1～4の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表し、Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、及び、置換若しくは無置換のフェニルスルフォニルオキシ基からなる群より選択される1種の基を表す。)で表される化合物と、青酸塩とを反応させてなる下記一般式(2)；

【化3】



(式中、Rは、前記と同じ。)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法であって、前記反応を、エチレン結合に付加能力を有する付加試薬であって、下記一般式(1)；



(式中、Rは、前記と同じ。)で表される化合物を前記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体と分離可能な付加物に変換する付加試薬の存在下で行うことを特徴とする前記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項9】 Rは、エチル基又はn-ブチル基である請求項8記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項10】 Rは、エチル基である請求項9記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項11】 付加物は、水溶性化合物である請求項8、9又は10記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項12】 付加試薬は、亜硫酸塩である請求項8、9又は10記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項13】 付加試薬は、亜硫酸ナトリウム又は亜硫酸カリウムである請求項12記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項14】 Xは、塩素原子又は臭素原子である請求項8、9、10、11、12又は13記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項15】 Xは、塩素原子である請求項14記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

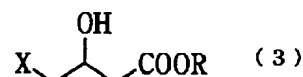
【請求項16】 青酸塩は、シアン化ナトリウム又はシアン化カリウムである請求項8、9、10、11、12、13、14又は15記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項17】 青酸塩は、シアン化ナトリウムである請求項16記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項18】 一般式(3)で表される化合物、及び、一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体は、光学活性体である請求項8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

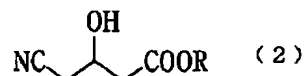
【請求項19】 下記一般式(3)；

【化4】



(式中、Rは、炭素数1～4の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表し、Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、及び、置換若しくは無置換のフェニルスルフォニルオキシ基からなる群より選択される1種の基を表す。)で表される化合物と、青酸塩とを反応させてなる下記一般式(2)；

【化5】



(式中、Rは、前記と同じ。)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法であって、前記反応を、流通法により

行うことを特徴とする上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項20】 流通法を、管状反応器、薄膜反応器、及び、多段槽型流通反応器からなる群より選択される反応器を用いて行う請求項19記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項21】 反応器は、管状反応器である請求項20記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項22】 反応器は、薄膜反応器である請求項20記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項23】 Rは、エチル基又はn-ブチル基である請求項19、20、21又は22記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項24】 Rは、エチル基である請求項23記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項25】 Xは、塩素原子又は臭素原子である請求項19、20、21、22、23又は24記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

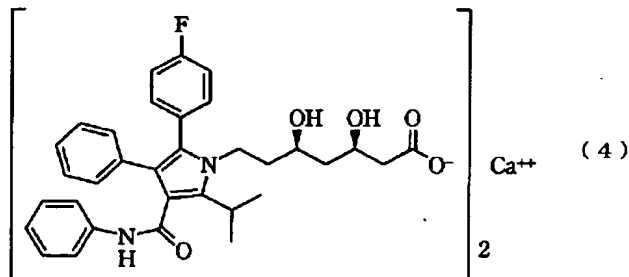
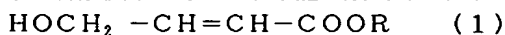
【請求項26】 Xは、塩素原子である請求項25記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項27】 青酸塩は、シアン化ナトリウム又はシアン化カリウムである請求項19、20、21、22、23、24、25又は26記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項28】 青酸塩は、シアン化ナトリウムである請求項27記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項29】 一般式(3)で表される化合物、及び、一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体は、光学活性体である請求項19、20、21、22、23、24、25、26、27又は28記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項30】 反応を、エチレン結合に付加能力を有する付加試薬であって、下記一般式(1)；



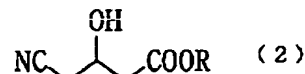
【0005】で示される高脂血症治療薬アトルバスタチン(特表平7-500105号公報)等の医薬品、農薬等の精密化学品の製造上、重要な鍵中間体となる化合物である。

【0006】

【従来の技術】上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法としては、従来より、下記一般式

(式中、Rは、前記と同じ。)で表される化合物を下記一般式(2)；

【化6】



(式中、Rは、前記と同じ。)で表される酪酸エステル誘導体と分離可能な付加物に変換する付加試薬の存在下で行う請求項19、20、21、22、23、24、25、26、27、28又は29記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項31】 付加物は、水溶性化合物である請求項30記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項32】 付加試薬は、亜硫酸塩である請求項30記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項33】 付加試薬は、亜硫酸ナトリウム又は亜硫酸カリウムである請求項32記載の酪酸エステル誘導体の製造方法。

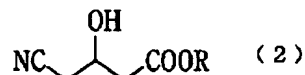
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、下記一般式(2)；

【0002】

【化7】



【0003】(式中、Rは、炭素数1~4の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法に関する。上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体は、下記式(4)；

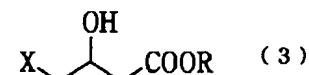
【0004】

【化8】

(3)；

【0007】

【化9】



【0008】(式中、Rは、上記と同じ。Xは、塩素原

子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、及び、置換若しくは無置換のフェニルスルフォニルオキシ基からなる群より選択される1種の基を表す。)で表される化合物と、青酸塩とを反応させる方法が知られている。

【0009】具体的には、例えば、4-ブロモ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル又は4-トルエンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルに、シアン化ナトリウムを反応させる方法(特表平7-500105号公報); 4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸n-ブチルエステル又は4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルに、シアン化ナトリウムを反応させる方法(特開平5-331128号公報)等が知られている。

【0010】しかしながら、これらの公知文献中には、目的生成物中に混入する可能性のある不純物とその生成抑制方法又はその除去方法に関する特別な記載は一切存在しない。本発明者らによる上記の公知文献記載の製造方法に関する検討の結果、これら公知の製造方法においては、反応中に下記一般式(1);



(式中、Rは、上記と同じ。)で表される化合物等のエチレン結合を有する化合物の副生が避けられず、また、これらのエチレン結合を有する副生成物を前駆物質とする不純物も副生することが判明した。

【0011】更に、抽出、洗浄、蒸留、晶析等の通常の精製方法では、上記のエチレン結合を有する不純物の除去効率が低い、上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の多大の精製ロスに伴う等の問題があるため、上記文献にも記載のある通常工業的に実施可能な方法で単離精製を行っても、医薬品、農薬等の精密化学品製造の中間体として用いることができる高品質の上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を、高収率で経済的に得ることは困難であることが判明した。

【0012】また、上記一般式(3)で表される化合物と青酸塩との反応は、激しい発熱反応であるため、上記一般式(3)で表される化合物及び青酸塩の両方を反応器に全量仕込んだ後、所望の反応温度に温調して反応させる回分式の反応は、実験室レベルでの小スケールの反応においては十分な除熱効果が得られるため実施可能であるが、工業スケールにおいては、反応熱による反応液温の急激な上昇のため反応温度の制御が困難であり、反応液が突沸する場合もあり、強い毒性を有する青酸塩を使用する本反応を、安全にかつ工業的に実施するためには問題があった。また、上記一般式(3)で表される化合物又は青酸塩の何れか一方を先に反応器に仕込み、所望の反応温度に温調した後、他方を徐々に添加する半回分式の反応は、発熱速度を調整できるため反応温度を所望の温度に制御しつつ反応することが可能となるものの、意外にも、実験室レベルでの回分式反応に比し収率

が低下することが判明した。

【0013】このように従来は、上述の不純物の生成を抑制する上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法、及び、目的生成物である上記一般式

(2)で表される酪酸エステル誘導体から、上述の不純物を除去する効率のよい精製方法は知られておらず、上述の不純物を含まない又はその混入量の極めて少ない高品質の上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を、高収率で経済的で生産性よくかつ簡便に、工業的に製造することは、非常に困難であった。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記に鑑み、従来の技術ではその副生が避けられなかった各種不純物、特に、上記一般式(1)で表される化合物を効率よく除去することが可能な上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法を提供することを目的とするものである。また、更には、簡便、経済的、高収率かつ生産性に優れた上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法を提供することを目的とするものである。

【0015】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記一般式

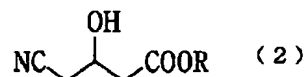
(1);



(式中、Rは、炭素数1~4の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。)で表される化合物を不純物として含有し、下記一般式(2);

【0016】

【化10】



【0017】(式中、Rは、上記と同じ。)で表される酪酸エステル誘導体を主成分として含有する混合物を、エチレン結合に付加能力を有する付加試薬であって、上記一般式(1)で表される化合物を上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体と分離可能な付加物に変換する付加試薬により処理する上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法である。以下に本発明を詳述する。

【0018】本発明の酪酸エステル誘導体の製造方法は、上記一般式(1)で表される化合物を不純物として含有し、上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を主成分として含有する混合物を、特定の付加試薬により処理することにより、上記混合物中から高品質の上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を、簡便、経済的、高収率かつ生産性よく採取するものである。

【0019】上記混合物としては、上記一般式(1)で表される化合物を不純物として含有し、上記一般式

(2)で表される酪酸エステル誘導体を主成分として含有するものであればその状態は特に限定されず、例えば、上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の蒸留品、乾燥結晶等の精製品として提供されているもの；上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の濃縮物等の粗精製品として提供されているもの；上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を製造する際の反応液、溶剤抽出液等の溶液等を挙げることができる。

【0020】上記混合物の主成分である上記一般式

(2)で表される酪酸エステル誘導体としては特に限定されず、例えば、4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸n-プロピルエステル、4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸i-プロピルエステル、4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸n-ブチルエステル、4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸i-ブチルエステル、4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸s-ブチルエステル、4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル等を挙げることができる。これらの酪酸エステル誘導体は、そのヒドロキシ基が、アルキル保護基、アシル保護基等で保護されたものであってもよい。

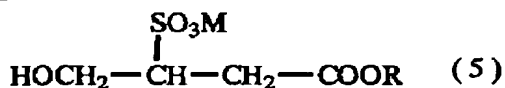
【0021】上記付加試薬は、エチレン結合に付加能力を有する付加試薬であって、上記一般式(1)で表される化合物を上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体と分離可能な水溶性化合物等の付加物に変換する能力を有するものである。

【0022】上記付加試薬としては特に限定されず、例えば、亜硫酸リチウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸カルシウム、亜硫酸マグネシウム、亜硫酸アンモニウム等の亜硫酸塩等を挙げることができる。これらは単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。これらのうち、経済性、工業的な入手のしやすさ、処理効果等の面から、亜硫酸ナトリウム又は亜硫酸カリウムを用いることが好ましい。

【0023】上記付加試薬として亜硫酸塩を使用する場合、亜硫酸塩は、上記一般式(1)で表される化合物と、下記一般式(5)；

【0024】

【化11】



【0025】(式中、Rは水素原子、系中に存在する陽性イオン種、又は、炭素数1~4の直鎖若しくは分岐したアルキル基を表し、Mは水素原子、又は、系中に存在する陽性イオン種を表す。)で表される化合物等の付加物を形成する。上記一般式(5)で表される付加物は、上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体とは、

水溶性、沸点等の物性が大きく異なるため、通常工業的に実施される溶剤抽出、洗浄、蒸留等の簡便な精製操作により極めて容易に効率良く、上記混合物中から除去することが可能である。

【0026】上記付加試薬の使用量は、上記混合物中における上記一般式(1)で表される化合物の含有量、用いる付加試薬の種類等を考慮して適宜設定されるが、上記一般式(1)で表される化合物に対して、1倍モル以上の過剰量であればよい。好ましくは、1~10倍モルである。

【0027】上記付加試薬による上記混合物の処理は、上記付加試薬と上記混合物とを混合することにより行われる。上記混合は、溶媒中で行うことが好ましい。

【0028】上記溶媒としては、水、又は、有機溶媒を用いることができる。上記有機溶媒としては特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、エチレングリコール、メトキシエタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メチル-tert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素有機溶媒；ジメチルスルホキシド等の含硫黄有機溶媒等を挙げることができる。水、及び、これらの有機溶媒は単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。これらの有機溶媒のうちの1種若しくは2種以上と水との混合溶媒を用いるか、又は、水を用いることが好ましく、1種若しくは2種以上の有機溶媒と水との混合溶媒を用いることがより好ましい。上記溶媒の使用量は、用いる付加試薬の種類や使用量、用いる溶媒の種類等を考慮して適宜設定される。

【0029】上記付加試薬による処理の条件は、用いる付加試薬の種類や使用量、処理温度、処理時間にもよるが、強酸性や強塩基性下での処理は、上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体が加溶媒分解、加水分解、エステル交換等の副反応を受けやすいので、好ましくない。この観点から、例えば、上記溶媒として、有機溶媒と水との混合溶媒又は水を用いる場合には、上記付加試薬による処理の際のpHは、通常、pH1~12、好ましくは、pH2~11、更に好ましくは、pH3~10、特に好ましくは、pH4~9である。

【0030】上記付加試薬による処理の際の処理温度は、処理液の凝固点~沸点の範囲内において処理時間等の他の条件に応じて適宜設定されるが、通常、0~100℃であり、好ましくは、室温付近~90℃である。

【0031】上記付加試薬による処理の時間は、ガスクロマトグラフィー、又は、高速液体クロマトグラフィー

によるモニターにより決定することができるが、例えば、処理温度として好ましい室温付近～90℃で処理する場合には、通常、5分～4時間である。上記付加試薬による処理は、酸化等の副反応を極力抑制するために、窒素雰囲気下等の不活性雰囲気下で行われることが好ましい。

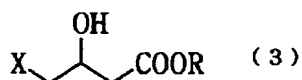
【0032】上記付加試薬による処理終了後は、溶剤抽出、洗浄、濃縮、晶析、蒸留等の通常の方法を単独で又は複合して実施する操作により、上記一般式(1)で表される化合物が上記付加試薬との付加物として除去され、高品質な上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を採取することができる。この場合においては、上記付加物が分解しやすい条件は避けることが好ましい。

【0033】本発明においては、上記混合物の主成分である上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体が光学活性体である場合は、上記付加試薬による処理により得られる上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体も光学活性体となる。

【0034】本発明は、また、下記一般式(3)；

【0035】

【化12】



【0036】(式中、Rは、炭素数1～4の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表し、Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、及び、置換若しくは無置換のフェニルスルフォニルオキシ基からなる群より選択される1種の基を表す。)で表される化合物と、青酸塩とを反応させてなる上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法であって、上記反応を、エチレン結合に付加能力を有する付加試薬であって、前記一般式(1)で表される化合物を前記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体と分離可能な付加物に変換する付加試薬の存在下で行う酪酸エステル誘導体の製造方法である。

【0037】すなわち、上記一般式(3)で表される化合物と青酸塩とを反応させることにより上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を製造するにあたり、上記反応を、上述した付加試薬の存在下で行うことにより、高品質の上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を得るものである。

【0038】上記一般式(3)で表される化合物としては特に限定されず、例えば、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸n-プロピルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸i-プロピルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸n-ブチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸

i-ブチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸s-ブチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸n-プロピルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸i-プロピルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸n-ブチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸i-ブチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸s-ブチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル、4-ヨード-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、4-ヨード-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-ヨード-3-ヒドロキシ酪酸n-プロピルエステル、4-ヨード-3-ヒドロキシ酪酸i-プロピルエステル、4-ヨード-3-ヒドロキシ酪酸n-ブチルエステル、4-ヨード-3-ヒドロキシ酪酸i-ブチルエステル、4-ヨード-3-ヒドロキシ酪酸s-ブチルエステル、4-ヨード-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル、4-メタンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、4-メタンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-メタンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸n-プロピルエステル等を挙げることができる。

【0039】また、4-メタンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸i-プロピルエステル、4-メタンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸n-ブチルエステル、4-メタンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸i-ブチルエステル、4-メタンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸s-ブチルエステル、4-メタンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル、4-フェニルスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、4-フェニルスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-フェニルスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸n-プロピルエステル、4-フェニルスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸i-プロピルエステル、4-フェニルスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸n-ブチルエステル、4-フェニルスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸i-ブチルエステル、4-フェニルスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸s-ブチルエステル、4-フェニルスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル、4-トルエンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、4-トルエンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-トルエンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸n-プロピルエステル、4-トルエンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸i-プロピルエステル、4-トルエンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸n-ブチルエステル、4-トルエンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸i-ブチルエステル、4-トルエンスル

ォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸s-ブチルエステル、4-トルエンスルフォニルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル等を挙げることができる。

【0040】これらのうち、経済性、工業的な入手のしやすさ等の面から、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸n-プロピルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸i-プロピルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸n-ブチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸i-ブチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸s-ブチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸n-プロピルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸i-プロピルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸n-ブチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸i-ブチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸s-ブチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルを用いることが好ましく、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルを用いることがより好ましく、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、4-ブromo-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルを用いることが更に好ましい。

【0041】上記一般式(3)で表される化合物は、例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー 32巻、3888頁(1967年)等に記載されているような対応するエピハロヒドリンのカルボアルコキシ化による方法、テトラヘドロン レターズ 35巻 44号 8119頁(1994年)及び特開昭64-60391号公報等に記載されているような対応するβ-ケトエステルを化学的又は酵素的に還元する方法、特表平7-500105号公報等に記載されているような対応するβ、γ-ジヒドロキシエステルをスルフォニル化する方法等に従って製造することができる。

【0042】上記青酸塩としては特に限定されず、例えば、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等の青酸と無機塩基との塩；青酸とアミン等の有機塩基との塩等を挙げることができる。これらは単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。これらのうち、経済性、工業的な入手のしやすさ等の面から、青酸と無機塩基との塩を用いるのが好ましく、シアン化ナトリウム又はシアン化カリウムを用いることがより好ましい。

【0043】上記青酸塩の使用量に特に制限はないが、

上記一般式(3)で表される化合物の使用量に対して、1~2当量が好ましい。より好ましくは、1~1.5当量、更に好ましくは、1.1~1.4当量である。

【0044】上記付加試薬の使用量は、用いる付加試薬の種類等を考慮して適宜設定されるが、上記一般式(3)で表される化合物の使用量に対して、0.01~1倍モルが好ましい。より好ましくは、0.1~0.5倍モルである。

【0045】上記付加試薬の存在下における上記一般式(3)で表される化合物と上記青酸塩との反応は、上記一般式(3)で表される化合物と上記青酸塩と上記付加試薬とを混合することにより行われる。上記混合は、溶媒中で行うことが好ましい。

【0046】上記溶媒としては、水、又は、有機溶媒を用いることができる。上記有機溶媒としては特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、エチレングリコール、メトキシエタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メチル-t-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素有機溶媒；ジメチルスルホキシド等の含硫黄有機溶媒等を挙げることができる。水、及び、これらの有機溶媒は単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。これらの有機溶媒のうちの1種若しくは2種以上の水と相溶性を有する有機溶媒と水との混合溶媒を用いるか、又は、水を用いることが好ましく、1種若しくは2種以上の水と相溶性を有する有機溶媒と水との混合溶媒を用いることがより好ましい。

【0047】上記溶媒の使用量は、上記一般式(3)で表される化合物の種類や使用量、用いる青酸塩の種類や使用量、用いる付加試薬の種類や使用量、用いる溶媒の種類等を考慮して適宜設定されるが、上記一般式(3)で表される化合物の濃度が、1~100w/v%となる量が好ましい。より好ましくは、10~50w/v%となる量である。

【0048】上記反応の際の反応温度は、反応液の凝固点~沸点の範囲内において処理時間等の他の条件に応じて適宜設定されるが、通常、0~100℃であり、好ましくは、室温付近~90℃である。

【0049】上記反応の際の反応時間は、ガスクロマトグラフィー、又は、高速液体クロマトグラフィーによるモニターにより決定できるが、例えば、反応温度として好ましい室温付近~90℃で反応させる場合には、主反応の終了後更に付加物に変換する時間として、5分~4時間余分に処理時間をとることが好ましい。上記反応

は、酸化等の副反応を極力抑制するために、窒素雰囲気下等の不活性雰囲気下で行われることが好ましい。

【0050】上記反応の後、反応液を、溶剤抽出、洗浄、濃縮、晶析、蒸留等の通常の方法を単独で又は複合して実施する操作により、上記一般式(1)で表される化合物が上記付加試薬との付加物として除去され、高品質な上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を得ることができる。この場合においては、上記付加物が分解しやすい条件は避けることが好ましい。

【0051】上記一般式(3)で表される化合物が光学活性体である場合は、上記一般式(3)で表される化合物の立体配置に対応する立体配置を有する上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を得ることができる。

【0052】本発明は、また、上記一般式(3)で表される化合物と、青酸塩とを反応させてなる上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法であって、上記反応を、流通法により行う上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体の製造方法である。

【0053】すなわち、上記一般式(3)で表される化合物と、上述した青酸塩とを反応させることにより上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を製造するにあたり、上記反応を流通法により行うことにより、上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を高収率で得るものである。

【0054】上記一般式(3)で表される化合物と上記青酸塩との反応は、大量の熱を発生するので温度のコントロールが困難であるが、上記反応を流通法により行うことにより温度のコントロールが可能となる。

【0055】上記流通法は、管状反応器、薄膜反応器、又は、多段槽型流通反応器を用いて行うことが好ましい。これらの反応器は、一般に、回分法又は半回分法での反応に通常用いられる攪拌機付き槽型反応器に比べ高い熱交換能力を有するため好ましい。

【0056】上記流通法による反応は、上記一般式(3)で表される化合物と上記青酸塩とを並流的に反応器に導入して反応器内で混合するか、又は、上記一般式(3)で表される化合物と上記青酸塩とを予め混合した後若しくは混合しつつ反応器に導入することにより行われる。この場合においては、溶媒中で混合、反応させることが好ましい。

【0057】上記流通法による反応において、反応混合物の流通速度は、上記一般式(3)で表される化合物の種類や使用量、用いる青酸塩の種類や使用量、用いる溶媒の種類や使用量、反応温度等に応じて適宜設定される。通常、反応混合物を反応器に1回流通する間の滞留時間が、反応に要する時間と同等又はそれ以上となるように設定すればよいが、反応混合物を反応器に複数回流通させ、滞留時間の合計が、反応に要する時間と同等又はそれ以上となるように設定することもできる。

【0058】上記流通法による反応において、用いる溶媒の種類及び使用量、反応温度、上記青酸塩の種類及び使用量、反応終了後の付加物の分離操作等は、上記に詳述した上記付加試薬の存在下における上記一般式(3)で表される化合物と上記青酸塩との反応の場合と同様である。また、上記一般式(3)で表される化合物が光学活性体である場合は、上記一般式(3)で表される化合物の立体配置に対応する立体配置を有する上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を得ることができることも同様である。

【0059】また、上記流通法による反応を、上述した付加試薬の存在下において行うことにより、不純物である上記一般式(1)で表される化合物の混入量が極めて少ない上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を、高収率で得ることができる。

【0060】上記付加試薬の使用量は、上記一般式(1)で表される化合物の含有量、用いる付加試薬の種類等を考慮して適宜設定されるが、上記一般式(3)で表される化合物の使用量に対して、0.01～1倍モルが好ましい。より好ましくは、0.1～0.5倍モルである。

【0061】上記付加試薬の存在下における上記流通法による反応は、上記一般式(3)で表される化合物と上記青酸塩と上記付加試薬とを並流的に反応器に導入して反応器内で混合するか、又は、上記一般式(3)で表される化合物と上記青酸塩と上記付加試薬とを予め混合した後若しくは混合しつつ反応器に導入することにより行われる。この場合においては、溶媒中で混合、反応させることが好ましい。

【0062】以上、詳述したように、①上記一般式(1)で表される化合物を不純物として含有し、上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を主成分として含有する混合物を、エチレン結合に付加能力を有し、上記一般式(1)で表される化合物を上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体と分離可能な付加物に変換する付加試薬により処理する(上記一般式(3)で表される化合物と青酸塩とを上記付加試薬の存在下で反応させる方法を含む)、②上記一般式(3)で表される化合物と青酸塩とを流通法で反応させる、の二つの方法のうち、上記①の方法を行うことにより、不純物である上記一般式(1)で表される化合物の含有量が極めて少ない高品質な上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を得ることができる。また、上記②の方法を行うことにより、上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を高収率で得ることができる。また更に、上記①及び上記②の方法を複合して行うことにより、不純物である上記一般式(1)で表される化合物の含有量が極めて少ない高品質の上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体を高収率で得ることができる。

【0063】

【実施例】以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0064】以下の実施例においては、エチレン結合に付加能力を有する付加試薬での処理に供する上記一般式(2)で表される酪酸エステル誘導体として、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル(一般式(2)においてR=エチル基)を用い、青酸塩との反応に供する上記一般式(3)で表される化合物として、(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエス

テ
高速液体クロマトグラフィー(HPLC):

装置: UV検出器付きHPLCシステム

カラム充填剤: オクチルシリル化シリカゲル($\Phi 5\mu\text{m}$)

カラムサイズ: 4.6mm \times 250mm

移動層: HPLC用アセトニトリル18部+HPLC用蒸留水82部

カラム温度: 25 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$

流速: 1.0mL/分

検出器: UV 205nm

保持時間: 4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステル 約9~10分

4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル 約8分

4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル 約15分

【0067】実施例1

4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステルを5.2w/w%(4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルに対する重量比(以下同様))含有する4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル10.6gと酢酸エチル25.2gを混合した。この混合物10.1gをとり、水10.2g及び亜硫酸ナトリウム1.0gを加え、室温にて攪拌し4時間処理した。塩化ナトリウム3.2gを加え水層を塩化ナトリウムにてほぼ飽和させた。

【0068】酢酸エチル層中の4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの回収率は93%、4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステルの含有量は0.01w/w%(4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルに対する重量比(以下同様)、除去率99.9%)であった。

【0069】4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステル $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400MHz)

σ : 1.29(3H, t)、2.75(1H, br)、4.20(2H, q)、4.33(2H, br)、6.09(1H, m)、7.03(1H, m) $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 、100MHz)

σ : 14.22、60.53、61.81、120.13、147.04、166.62

【0070】実施例2

実施例1において、亜硫酸ナトリウム1.0gに代え、亜硫酸カリウム1.1gを用いて実施例1と同様の操作を行った。酢酸エチル層中の4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの回収率は94%、4-ヒドロキ

シ(一般式(3)において、X=塩素原子、R=エチル基)を用いた。

【0065】なお、以下の実施例中に記載されている4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステル(一般式(1)においてR=エチル基)、4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル及び4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの生成量及び含有量の測定には次の分析系を用いた。

【0066】

シクロトン酸エチルエステルの含有量は0.01w/w%(除去率99.9%)であった。

【0071】比較例1

実施例1において、亜硫酸ナトリウム1.0gの添加を行わずに、実施例1と同様の操作を行った。酢酸エチル層中の4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの回収率は94%、4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステルの含有量は5.5w/w%(除去率0.6%)であった。

【0072】実施例3

4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル10.0g(純度92%)、青酸ナトリウム3.0g、亜硫酸ナトリウム1.4g、水17.6g及びホルムアミド15.0gを混合し、60 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌し2時間反応させた後、室温まで放冷した。4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの収率は67%、4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステルの含有量は0.08w/w%(4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルに対する重量比(以下同様))であった。

【0073】実施例4

実施例3において、亜硫酸ナトリウム1.4gに代え、亜硫酸カリウム1.8gを用い、実施例3と同様の操作を行った。4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの収率は66%、4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステルの含有量は0.03w/w%であった。

【0074】比較例2

実施例3において、亜硫酸ナトリウム1.4gの添加を行わずに、実施例3と同様の操作を行った。4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの収率は69%、

4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステルの含有量は3.3w/w%であった。

【0075】実施例5

比較例2の操作により得られた4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステル3.3w/w%の混入する反応混合物を15.0gとり、亜硫酸ナトリウム0.6gを加え、室温にて4時間攪拌処理した。4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの回収率は93%、4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステルの含有量は0.46w/w%（除去率85%）であった。

【0076】実施例6

実施例5において、亜硫酸ナトリウム0.6gに代え、亜硫酸カリウム0.6gを用い、実施例5と同様の操作を行った。4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの回収率は98%、4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステルの含有量は0.06w/w%（除去率98%）であった。

【0077】実施例7

氷冷しつつ、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル36.0g（純度92%）、青酸ナトリウム13.0g、水32.0g及びホルムアミド74.5gを混合した。この混合物を直ちに、80℃に温調された内径5mm×長さ1mの反応管に約5mL/分で流通させた。流通後の反応液は直ちに氷冷した。反応液中の4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルを高速液体クロマトグラフィーにてモニターしつつ、繰り返し反応管に流通させた。8度反復流通させた時点で収率が最大に達した。4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの収率は85.0%であった。4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステルの含有量は1.3w/w%であった。

【0078】比較例3

4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル36.0g（純度92%）をホルムアミド74.5gと混合

し、80℃に温調した。この混合物に攪拌下、青酸ナトリウム13.0gの水溶液（水32.0g）を約50分かけ滴下し反応させた。滴下終了後80℃にて更に約1時間反応させた。4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの収率は77.5%であった。

【0079】比較例4

青酸ナトリウム13.0g、ホルムアミド74.5g及び水32.0gを混合し、80℃に温調した。この混合物に攪拌下、4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル36.0g（純度92%）を約50分かけ滴下し反応させた。滴下終了後80℃にて更に約1時間反応させた。4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの収率は55.4%であった。

【0080】実施例8

氷冷しつつ、4-クロロ-ヒドロキシ酪酸エチルエステル36.0g（純度92%）、青酸ナトリウム11.0g、亜硫酸ナトリウム25.0g、水21.5g及びホルムアミド85.0gを混合した。この混合物を直ちに、80℃に温調された内径5mm×長さ1mの反応管に約5mL/分で流通させた。流通後の反応液は直ちに氷冷した。反応液中の4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルを高速液体クロマトグラフィーにてモニターしつつ、繰り返し反応管に流通させた。8度の反復流通で4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの収率は85.4%で最大に達した。この時、4-ヒドロキシクロトン酸エチルエステルの含有量は0.07w/w%であった。

【0081】

【発明の効果】本発明の酪酸エステル誘導体の製造方法は、上述の通りであるので、不純物である上記一般式（1）で表される化合物の混入量の極めて少ない高品質の上記一般式（2）で表される酪酸エステル誘導体を、簡便で経済的で生産性よくかつ高収率で得ることができる。